.

Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction The STOP-CA Randomized Clinical Trial

Doç. Dr. Bülent ÖZLEK

Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction The STOP-CA Randomized Clinical Trial

Hazırlayan: Doç. Dr. Bülent ÖZLEK

ÇALIŞMA SORUSU

Doksorubisin gibi antrasiklinler meme kanseri, lösemi, lenfoma ve sarkomlu hastalarda birçok standart kemoterapi rejiminin önemli bir bileşenidir. Veriler, antrasiklinlerin uygulanmasından sonraki 12 ay içinde, lenfomalı hastaların %20'sinden fazlasının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) %10'dan fazla düşüş gösterdiğini, 5 yılda da hastaların yüzde %20'sine yakınında kalp yetersizliği (KY) geliştiğini göstermektedir. Lenfoma nedeniyle antrasiklin alan hastalarda atorvastatinin SVEF üzerine etkisinin incelendiği STOP-CA çalışması tedavi öncesi ve tedavi sonrası SVEF ölçüm sonuçlarını sunmaktadır.

ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü şekilde dizayn edilmiştir. 18 yaş ve üzeri olan, yeni tanı lenfomalı, antrasiklin temelli kemoterapi alan hastalarda atorvastatin 40 mg 1x1 tedavisi ile plasebo karşılaştırılmıştır. Hastalara 1, 3, 6 ve 12. aylarda vizit yapılmış, bazaldeki ve 12. ay sonundaki SVEF değerleri kardiyak MR ya da transtorasik ekokardiyogram ile değerlendirilmiştir.

-Birincil sonlanım noktası: 12 ay sonunda SVEF <%55 olup, kemoterapi öncesine göre SVEF'de ≥%10'luk mutlak düşüş olması

-İkincil sonlanım noktası: 12 ay sonunda SVEF <%55 olup, kemoterapi öncesine göre SVEF'de ≥%5'lik mutlak düşüş olması

SONUÇLAR

Çalışmaya 300 hasta dahil edilmiş olup 150 hasta atorvastatin koluna 150 hasta plasebo koluna alınmıştır. Takip süresi ortalama 12 aydır. Çalışma popülasyonunda ortalama yaş 50 yıl, hastaların 142 (%47)'si kadın olup, bazal ortalama SVEF değeri %63, takip sonrası ortalama SVEF değeri %58 olarak ölçülmüştür. Tüm hastalar doksorubisin eşdeğeri, ortalama kümülatif dozu 264 mg/m2 olan antrasiklinlerle tedavi edilmiştir.

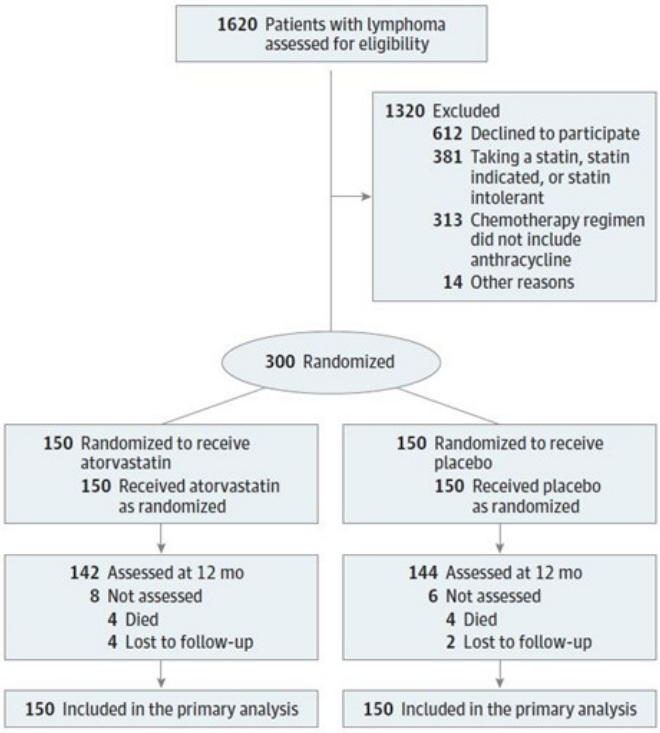
Birincil sonlanım noktası atorvastatin grubunda 13 (%9) plaseboda 33 (%22) hastada tespit edilmiştir (odds oranı, 2,9; %95 Güven aralığı, 1,4-6,4; P=0,002). İkincil sonlanım noktası açısından atorvastatin kolunda %13 plasebo kolunda %29 hasta saptanmıştır (P=0,001). Gerek birincil gerekse ikincil sonlanım noktaları incelendiğinde atorvastatin tedavisi plasebo koluna göre süperiordur.

Takip süresindeki KY insidansı açısından ise atorvastatin ve plasebo grupları arasında bir fark saptanmamıştır (%3'e karşı %6, P=0,260). Kas ağrısı, miyozit ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gibi atorvastatinle ilişkili yan etkiler açısından ise oranlar düşük ve plasebo grubuyla benzer olarak tespit edilmiştir. Grubunda %10 plaseboda %2 (P<0,001) olarak saptanmıştır.

KLİNİK ANLAM

Antrasiklin tedavisi altındaki, lenfoma tanılı hastalarda tedaviye 40 mg atorvastatin eklenmesi 12 aylık takip sonunda kardiyak disfonksiyon riskini azaltmıştır. Daha önce yine atorvastatin ile yapılan benzer bir randomize kontrollü çalışmada 24 aylık takip sonrasında atorvastatin ve plasebo kolları arasında mutlak SVEF düşüşü açısından anlamlı bir fark saptanmamış olsa da bu durum önceki çalışmada uygulanan antrasiklin dozunun daha düşük olması, hasta popülasyonunun daha genç olması ve hastaların çoğunun meme kanseri olması ile ilişkili olabilir. Çünkü antrasiklinlere bağlı kardiyak disfonksiyon riski doz bağımlıdır ve kardiyovasküler hastalık riski yüksek olanlarda kardiyak disfonksiyon sık görülmektedir. Ayrıca lenfoma tanılı hastalarda meme kanserli hastalara göre kardiyak disfonksiyon sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu nedenle antrasiklin kemoterapisi alan hastalarda; aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı önlemek için sınırda statin endikasyonu olan, geleneksel statin endikasyonu olmayan hasta grubu içinde de yaşlı, bazal SVEF sınırda olan ve yüksek kümülatif antrasiklin dozu alan hastaların tedavilerine atorvastatin eklenmesi makul bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Figure. Participant Flow in the STOP-CA Trial



CEVAP BEKLEYEN SORULAR

Kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda tedaviye statin eklemenin klinik açıdan faydalı olup olmayacağına dair tartışmalar güncelliğini korumaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği, “2022 Kardiyoonkoloji” kılavuzu da kardiyotoksisite açısından yüksek ya da çok yüksek risk grubunda olan erişkin malignite hastalarının tedavisine primer koruma amacıyla statin eklenmesini sınıf IIa endikasyon ile önermektedir. Bu çalışmanın bulguları da bu öneriyi destekler niteliktedir. Ancak bu hasta gruplarında primer korumada klinik faydalara dair sonlanımların hedeflenmesi potansiyel araştırma konuları arasında yer almaya devam edecektir.

Referans

Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(6):528-536. doi:10.1001/jama.2023.11887